WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 31/00, 31/44, 31/53, 31/425, 31/505, 31/675, 31/415, 31/54

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 95/33453

A1 (43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

14. December 1995 (14.12.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/02014

(22) Internationales Anmeldedatum:

26. Mai 1995 (26.05.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 19 814.0

7. Juni 1994 (07.06.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). HOPKINS, Terence [AU/AU]; 41 Boomerang Road, Tambourene, QLD (AU).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent

- (54) Title: AGONISTS AND ANTAGONISTS OF THE NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS OF INSECTS TO CONTROL **ENDOPARASITES**
- (54) Bezeichnung: AGONISTEN UND ANTAGONISTEN DER NICOTINERGEN ACETYLCHOLINREZEPTOREN VON INSEKTEN ALS ENDOPARASITIZIDE
- (57) Abstract

Use of agonists and antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects to control endoparasites.

AKTIENGE-

(57) Zusammenfassung

Verwendung von Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Endoparasiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

ΑT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JР	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Endoparasitizide

5

10

15

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bekämpfung von Endoparasiten mittels Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten.

Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt. Zu ihnen gehören die Nicotinyl-Insektizide und ganz besonders die Chlornicotinyl-Insektizide. Es ist auch bekannt, daß diese Verbindungen hervorragend gegen pflanzenschädigende Insekten wirken. Die systemische Wirkung dieser Verbindungen in Pflanzen gegen pflanzenschädigende Insekten ist ebenfalls bekant.

Aus der PCT-Anmeldung WO 93/24 002 ist bekannt, daß sich bestimmte 1-[N-(Halo-3-pyridylmethyl)]-N-methylamino-1-alkylamino-2-nitroethylen-Derivate zur systemischen Anwendung gegen Flöhe bei Haustieren eignen. Bei dieser Art der Anwendung wird der Wirkstoff dem Haustier oral oder parenteral z.B. durch Injektion verabreicht und gelangt so in die Blutbahn des Haustieres. Die Flöhe nehmen den Wirkstoff dann beim Blutsaugen auf. Über eine Wirkung dieser Verbindungen gegen Endoparasiten ist jedoch nichts bekannt geworden.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß sich Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Endoparasiten eignen.

Agonisten oder Antanogisten der nicotinogen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt z.B. aus Europäische Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941,

425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offenlegungsschriften Nr. 3 639 877, 3 712 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 91/4965; Französische Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621.

Auf die in diesen Publikationen beschriebenen Methoden, Verfahren, Formeln und Definitionen sowie auf die darin beschriebenen einzelnen Präparationen und Verbindungen wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Diese Verbindungen lassen sich bevorzugt durch die allgemeine Formel (I) wiedergeben

$$R - N (Z) (I),$$

$$X - F$$

in welcher

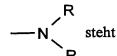
5

- R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht;
- A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl,
 Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z
 verknüpft ist;
 - E für einen elektronenziehenden Rest steht;
 - X für die Reste -CH= oder =N- steht, wobei der Rest -CH= anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;

WO 95/33453

25

Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, -O-R, -S-R,



oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:
 - R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

Als Acylreste seien genannt Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, (Alkyl-)-(Aryl-)-phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Alkyl seien genannt C_{1-10} -Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t.-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

15 Als Aryl seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Als Aralkyl seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

Als Heteroarylalkyl seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt: Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy,

PCT/EP95/02014

5

10

15

30

Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo (-SO₃H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroarylamino und Heteroarylalkylamino wie Chlorpyridylamino und Chlorpyridylmethylamino.

A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R
angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkylen mit 1-4, insbesondere
1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten
Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch
Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.

A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.

- steht für einen elektronentziehenden Rest, wobei insbesondere NO₂, CN,

 Halogenalkylcarbonyl wie 1,5-Halogen-C₁₋₄-carbonyl, insbesondere COCF₃
 genannt seien.
 - X steht für -CH= oder -N=
 - Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl, -OR, -SR, -NRR, wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.
- 10 Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches
 es gebunden ist und dem Rest = C-

an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) genannt:

Subst.
$$(CH_2)_n - N$$
 (Z) (II) , $X-E$

Subst.
$$(CH_2)_n - N$$
 (Z) $(III)_n$ (Z) (Z) (Z) (Z) (Z) (Z) (Z) (Z)

in welchen

WO 95/33453

- n für 1 oder 2 steht,
- Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesonders für Halogen, ganz besondere für Chlor, steht,

A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

Im einzelnen seien folgende Verbindungen genannt:

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH$$
 NO_2
 $CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow CH_3$
 $N \longrightarrow NH$
 $N \longrightarrow CH_3$
 $N \longrightarrow CH_3$

10
$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow N$$
 $CI \longrightarrow N$ NO_2 $CI \longrightarrow N$ NO_2

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NICH_3$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NICH_3$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NICH_3$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_3 \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_3 \longrightarrow CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_3 \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_2 \longrightarrow NH \qquad CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_3 \longrightarrow CH_3 \longrightarrow NH \qquad NNO_2$$

$$CI \longrightarrow CH_$$

- 8 -

5

10

15

20

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) sowie gegebenenfalls auch Übertragung auf den Menschen vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoorus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosmsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Anhyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydratigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepsis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp.,

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Cyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

10

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhloccelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonismus spp., Dicrocoelium spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichlomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung des Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Stronylus spp., Triodontophorus spp.,
Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cylindropharynx spp.,
Poteriostromum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum
spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Acrylostoma spp., Uncinaria spp.,
Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp.,
Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp.,
Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp.,
Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma
spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp.,
Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia
spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp.,
Ollulanus spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp..

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

25

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

Aus der Gruppe der Gigantohynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp..

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe,
Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere,
Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse,
Puten, Enten.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Fasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

5 Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zu Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets,
Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramusculär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zu Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

25

30

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen aufgebracht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen.

Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglykole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder

aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsaure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase gelöst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.
- Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäure der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder andren speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

15

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{16} - C_{18} , Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Cypryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettelänge C_{12} - C_{18} , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wei künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleyl-alkohol.

10 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerin-monostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-ß-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

- Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Celluloseund Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.
 - Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter

- 15 -

Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

5 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

15

25

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker-, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazolthiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gew.-%.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gew.-%.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis 100 mg
Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Als Wirkstoff wird in den folgenden Beispielen Imidachloprid = 1-[(6-Choro-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-imidazolidinimine eingesetzt.

Beispiel 1

SC-(Suspensionskonzentrat) Formulierung:

- 368 g Imidacloprid
- 35 g Blockpolymer aus Emulgator
- 5 Ethylenoxid- und Propylenoxid
 - 12 g Ditolylethersulfonat-Formaldehyd-Kondensat (Emulgator)
 - 3,5 g wasserlöslicher Polyvinylalkohol
 - 58,0 g NH₄Cl
 - 116,0 g Harnstoff
- 10 1,2 g (37 %ige wäßrige Salzsäure)
 - 4,6 g Xanthan-gum
 - 560,5 g destilliertes Wasser

Beispiel 2

WP (dispergierbares Pulver)-Formulierung:

- 15 25,0 g Imidacloprid
 - 1,0 g Diisobutyl-naphthalin-Na-sulfonat
 - 10,0 g n-Dodecylbenzylsulfonsäure Calcium
 - 12,0 g hochdisperser Kieselsäure-haltiger Alkylarylpolyglykolether
 - 3,0 g Ditolylethersulfonat-Formaldehyd-Kondensat (Emulgator)
- 20 2,0 g *Baysilon-E, ein siliconhaltiger Entschäumer der Fa. Bayer AG
 - 2,0 g feindisperses Siliciumdioxid und
 - 45,0 g Kaolin

- 18 -

Beispiel 3

- SL-(wasserlösliche Konzentrat)-Formulierung
- 18,3 g Imidacloprid
- 2,5 g neutraler Emulgator auf Basis Alkylarylpolyglykolether
- 5 3,5 g Natriumsulfobernsteinsäurediisooctylester
 - 38,4 g Dimethylsulfoxid und
 - 37,5 g 2-Propanol

Beispiel 4

- SL-(wasserlösliche Konzentrat)-Formulierung
- 10 185, g Imidacloprid

15

- 5,0 g Natriumsulfonbernsteinsäurediisooctylester und
- 76,5 g Dimethylsulfoxid
- werden einer 100 g Schampoo-Formulierung bestehend aus
- 44,4 Gew.-% Marlon AT 50, ein Triethanolaminsalz von Alkylbenzolsulfonsäuren der Fa. Hüls AG
 - 11,1 Gew.-% Marlon A 350, Natriumsalz von Alkylbenzolsulfonsäuren der Fa. Hüls AG
 - 3,0 Gew.-% Kondensationsprodukt von Ölsäuren und Diethanolamin der Fa. Hüls AG und
- 20 41,5 Gew.-% Polyethylenglykol

beigemengt.

- 19 -

Beispiel 5

Spray-Formulierung bestehend aus

2,0 g Imidacloprid

10,0 g Dimethylsulfoxid

5 35,0 g 2-Propanol und

53,0 g Aceton

Beispiel A

15

In vivo Nematodentest

Haemonchus contortus / Schaf

Experimentell mit Haemonchus contortus infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandldung quantitativ auszählt.

Ein völliges Sisterieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Wirkstoff	Dosis effectiva in mg/kg
Imidacloprid	10

- 21 -

Beispiel B

5

Beispiel Hymenolepis nana / Maus

Experimentell mit infektiösen Eiern aus Proglottiden oral infiziert. Nach Ablauf der Präpatenzzeit wird behandelt (4 mal an 4 aufeinander folgenden Tagen oral). Nach 7 Tagen wird im Darm die Anzahl der Scolices ermittelt. Die Wirksamkeit wird berechnet nach der Formel

Wirkstoff: Imidacloprid; Wirksamkeit: 100 % bei oraler Applikation von 25 mg/kg.

- 22 -

Patentansprüche

- 1. Verwendung von Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Endoparasiten.
- 2. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens 5 einem Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren.
 - 3. Verfahren zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.
- 4. Verwendung von endoparasitiziden Mitteln zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.

Inte onal Application No
PCT/EP 95/02014

					1017	LI 33/02014
A. CLASS IPC 6	IFICATION OF SUBJEC A61K31/00 A61K31/675	MATTER A61K31/44 A61K31/415	A61K31/5 A61K31/5	3 A61K31/	/425	A61K31/505
According t	o International Patent Clas	sification (IPC) or to be	oth national classi	ication and IPC		
B. FIELDS	SEARCHED					
Minimum d IPC 6	ocumentation searched (cl A61K	assification system follo	wed by classificat	on symbols)		
Documentat	tion searched other than m	nimum documentation (to the extent that :	ruch documents are inc	luded in t	ne fields searched
Electronic d	ata base consulted during	he international search (name of data bas	e and, where practical,	search ter	ms used)
	IENTS CONSIDERED TO	D BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, wi	th indication, where app	ropriate, of the re	levant passages		Relevant to claim No.
X	'THE MERCK 1989 , MERC "Nicotine" see page 10	K & CO. , RAH	₩AY, N.J.	, U.S.A.		1-4
X	CA,A,689 47 1964 see the who	4 (C.E. FROSS	ST ET AL.)	23 June		1-4
A	SCIENCE, vol. 261, 1 pages 550-5 A.S. MOFFAT INSECT PEST see the who	51, 'NEW CHEMIC S'		TO OUTWIT		1-4
V Furth	ner documents are listed in	the continuation of box	C.	χ Patent family	members a	are listed in annex.
				ب ب		
"A" docume conside "E" earlier of filing d	egories of cited documents ent defining the general sta ered to be of particular rele document but published on late ent which may throw doubt	te of the art which is no evance or after the internation	t ai .	or priority date an cited to understand invention X' document of partic cannot be consider	nd not in or d the prince cular relevanced novel	er the international filing date onflict with the application but ciple or theory underlying the ance; the claimed invention or cannot be considered to en the document is taken alone
which citation O' docume other n	is cited to establish the pub n or other special reason (a ent referring to an oral disc	lication date of another s specified) losure, use, exhibition o	or ·	Y' document of partic cannot be consider document is comb	cular relevanced to involute to involve the culture of the culture	ance; the claimed invention olve an inventive step when the one or more other such docu- ing obvious to a person skilled
	an the priority date claime			& document member	of the sar	ne patent family
	actual completion of the in	ternational search		^ -	the interna	ational search report
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Offic NL - 2280 HV Rijswij Tel. (+31-70) 340-204 Fax: (+31-70) 340-301), Tx. 31 651 epo nl,	2	Authorized officer		

1

Inte onal Application No
PCT/EP 95/02014

		PC1/EP 95/02014
ategory °	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
valor	NEUROPHARMACOLOGY, vol. 27, no. 8, 1988 pages 843-848, R.D. PINNOCK ET AL. 'ACTIONS OF POTENT CHOLINERGIC ANTHELMINTICS (MORANTEL, PYRANTEL AND LEVAMISOLE) ON AN IDENTIFIED INSECT NEURONE REVEAL PHARMACOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN NEMATODE AND INSECT ACETYLCHOLINE RECEPTORS' see the whole document	1-4
	EP,A,O 590 425 (BAYER AG) 6 April 1994 see the whole document	1-4
X	EP,A,O 192 060 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 27 August 1986 cited in the application see abstract see page 107, line 5 - line 8; claims 1,4; examples 11I, 11II	1-4
(EP,A,O 259 738 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 16 March 1988 cited in the application see abstract see page 9, line 35 - line 36; claims; examples	1-4
	EP,A,O 154 178 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 11 September 1985 cited in the application see abstract see page 8, line 14 - line 19; claims; examples	1-4
(EP,A,O 163 855 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 11 December 1985 cited in the application see abstract see page 8, line 1 - line 4; claims; examples	1-4
	EP,A,O 398 084 (NIHON BAYER AGROCHEM.) 29 April 1992 see abstract see page 17, line 14 - line 19; claims; examples	1-4

International application No. PCT/EP 95/02014

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	ernational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
R w	emark: Although claim 1 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search as carried out, based on the indicated effects of the compounds or compositions.
2. X	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
P	lease see annex
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	rnational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	·
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark (The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No. PCT/EP 95/02014

Meaningful determinations not possible or incomplete search

2. A use is not sufficiently characterized by its pharmacological profile, as with "agonists and antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects".

Due to the large number of compounds defined in theory by the expression "agonists and antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects" (claims 1-4), the search had to be limited for reasons of economy. The search was confined to the inventive part of the compounds and to the substances described in the examples and in the description (pages 6-8) (PCT Guidelines, Part B, Chapter II, 7, last sentence and chapter III, 3.7).

CLAIMS NOT COMPLETELY SEARCHED: 1-4

information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/EP 95/02014

Patent document cited in search report	Publication date		family ber(s)	Publication date
CA-A-689474		NONE		
EP-A-590425	06-04-94	DE-A-	4232561	31-03-94
		CA-A-	2106895	30-03-94
		CN-A-	1094218	02-11-94
		JP-A-	6192128	12-07-94
		NO-A-	933305	30-03-94
EP-A-192060	27-08-86	JP-C-	1880961	21-10-94
		JP-B-	6006585	26-01-94
		JP-A-	61178981	11-08-86
		JP-B-	6049699	29-06-94
		JP-A-	61178982	11-08-86
		JP-B-	7000613	11-01-95
		JP-A-	61183271	15-08-86
		JP-B-	6029258	20-04-94
		JP-A-	61267561	27-11-86
		JP-C-	1807569	10-12-93
		JP-B-	5014716	25-02-93
		JP-A-	61267575	27-11-86
		JP-B-	7030070	05-04-95
		JP-A-	62081382	14-04-87
		AU-B-	5286686	07-08-86
		CA-A-	1276018	06-11-90
		DE-A-	3681465	24-10-91
		EG-A-	18157	29-09-94
		HK-A-	34294	22-04-94
		SG-A-	138493	10-06-94
		US-A-	4845106	04-07-89
		US-A-	5428032	27-06-95
		US-A-	5001138	19-03-91
		US-A-	5204360	20-04-93
		US-A-	4742060	03-05-88
		US-A-	5298507 	29-03-94
EP-A-259738	16-03-88	JP-A-	63068567	28-03-88
		AU-B-	595365	29-03-90
		AU-B-	7777687	17-03-88
		US-A-	4803277	07-02-89
		US-A-	4882344	21-11-89

information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/EP 95/02014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-259738		US-A-	4988712	29-01-91
EP-A-154178	11-09-85	JP-C-	1638994	31-01-92
		JP-B-	3002155	14-01-91
		JP-A-	60172976	06-09-85
		AU-B-	3867985	22-08-85
		DE-A-	3560749	12-11 - 87
		US-A-	4647570	03-03-87
		US-A-	4680294	14-07-87
EP-A-163855	11-12-85	JP-C-	1771486	30-06-93
		JP-B-	4060114	25-09-92
		JP-A-	60218386	01-11-85
		JP-C-	1872023	26-09-94
		JP-A-	61012682	21-01-86
		AU-B-	597772	07-06-90
		AU-B-	1018388	28-04-88
		AU-B-	571961	28-04-88
		AU-B-	4109785	17-10-85
		CA-A-	1262725	07-11-89
		DK-B-	169072	08-08-94
		0A-A-	7991	31-01-87
		US-A-	4774247	27-09-88
		US-A-	4812571	14-03-89
		US-A-	4678795 	07-07-87
EP-A-398084	22-11-90	EP-A-	0606105	13-07-94
		JP-A-	3197460	28-08-91
		US-A-	5314897	24-05-94
		US-A-	5081132	14-01-92
		US-A-	5219869	15-06-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nales Aktenzeichen Inter PCT/EP 95/02014

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/00 A61K31/44 A61 A61K31/425 A61K31/505 A61K31/53 A61K31/415 A61K31/54 A61K31/675

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	'THE MERCK INDEX' 1989 , MERCK & CO. , RAHWAY, N.J. , U.S.A. "Nicotine" siehe Seite 1030	1-4
X	CA,A,689 474 (C.E. FROSST ET AL.) 23.Juni 1964 siehe das ganze Dokument	1-4
A	SCIENCE, Bd. 261, 1993 Seiten 550-551, A.S. MOFFAT 'NEW CHEMICALS SEEK TO OUTWIT INSECT PESTS' siehe das ganze Dokument	1-4
	-/	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie
 Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach 	kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27.0ktober 1995	02. 11.95
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Hoff, P

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nales Aktenzeichen
PCT/EP 95/02014

	ALC MECANICIDA NICECTURNIC LINEERI ACCNI	PUI/EP 95	7 02011
C.(Fortsetzu Kategorie*	ing) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kom	menden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NEUROPHARMACOLOGY, Bd. 27, Nr. 8, 1988 Seiten 843-848, R.D. PINNOCK ET AL. 'ACTIONS OF POTENT CHOLINERGIC ANTHELMINTICS (MORANTEL, PYRANTEL AND LEVAMISOLE) ON AN IDENTIFIED INSECT NEURONE REVEAL PHARMACOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN NEMATODE AND INSECT ACETYLCHOLINE RECEPTORS' siehe das ganze Dokument		1-4
X	EP,A,O 590 425 (BAYER AG) 6.April 1994 siehe das ganze Dokument		1-4
X	EP,A,O 192 060 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 27.August 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 107, Zeile 5 - Zeile 8; Ansprüche 1,4; Beispiele 11I, 11II		1-4
X	EP,A,O 259 738 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 16.März 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 9, Zeile 35 - Zeile 36; Ansprüche; Beispiele		1-4
X	EP,A,O 154 178 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 11.September 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 8, Zeile 14 - Zeile 19; Ansprüche; Beispiele		1-4
X	EP,A,O 163 855 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 11.Dezember 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 8, Zeile 1 - Zeile 4; Ansprüche; Beispiele		1-4
X	EP,A,O 398 084 (NIHON BAYER AGROCHEM.) 29.April 1992 siehe Zusammenfassung siehe Seite 17, Zeile 14 - Zeile 19; Ansprüche; Beispiele		1-4

.nternationales Aktenzeichen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 95/02014

reia i	Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt	1
Gemäß	Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:	
1. X	Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Bemerkung: Obwohl Anspruch 1 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des men-	
2.	schlichen/tierischen Koerpers bezieht, wurde die Recherche durchgefuehrt un d gruendete sich auf die angefuehrten Wirkungen der Verbindungen/Zusammen- Ansprüche Nr.	
•	weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich	
	Bitte siehe Anhang!	
3.	Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.	
Feld II	Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Die inter	nationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:	_
		į
1.	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.	
	Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.	
1	Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.	
	Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- chenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er- faßt	
Bemerkun	Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.	

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Sinnvolle Ermittlungen nicht moeglich oder unvollstaendige Recherche 2. Eine Verwendung ist nicht ausreichend charakterisiert durch ihre pharmakologisches Profil wie "...Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholirezeptoren von Insekten".

Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die bei dem Ausdruck "...Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten" theoretisch definiert sind (Ansprueche 1-4), musste die Recherche aus oekonomischen Gruenden eingeschraenkt werden. Die Recherche beschraenkte sich auf den erfinderischen Teil der Verbindungen und auf die in den Beispielen und in der Beschreibung (Seite 6-8) beschriebenen Substanzen (PCT Richtlinien, Teil B, Kapitel II.7 letzter Satz und Kapitel III, 3.7).

UNVOLLSTAENDIG RECHERCHIERTE ANSPRUECHE: 1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich.....en, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte males Aktenzeichen
PCT/EP 95/02014

	PCT/EP 95/02014			
Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied Patenti	l(er) der familie	Datum der Veröffentlichung
CA-A-689474	* .	KEINE		
EP-A-590425	06-04-94	DE-A- CA-A- CN-A- JP-A- NO-A-	4232561 2106895 1094218 6192128 933305	31-03-94 30-03-94 02-11-94 12-07-94 30-03-94
EP-A-192060	27-08-86	JP-C- JP-B- JP-A- JP-A- JP-A- JP-A- JP-B- JP-A- JP-B- JP-A- AU-B- CA-A- EG-A- EG-A- US-A- US-A- US-A- US-A-	1880961 6006585 61178981 6049699 61178982 7000613 61183271 6029258 61267561 1807569 5014716 61267575 7030070 62081382 5286686 1276018 3681465 18157 34294 138493 4845106 5428032 5001138 5204360 4742060	21-10-94 26-01-94 11-08-86 29-06-94 11-08-86 11-01-95 15-08-86 20-04-94 27-11-86 10-12-93 25-02-93 27-11-86 05-04-95 14-04-87 07-08-86 06-11-90 24-10-91 29-09-94 22-04-94 10-06-94 04-07-89 27-06-95 19-03-91 20-04-93 03-05-88
EP-A-259738	16-03-88	US-A- JP-A- AU-B- AU-B- US-A- US-A-	5298507 	29-03-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte males Aktenzeichen
PCT/EP 95/02014

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			d(er) der tfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-259738		US-A-	4988712	29-01-91
EP-A-154178	11-09-85	JP-C-	1638994	31-01-92
		JP-B-	3002155	14-01-91
		JP-A-	60172976	06-09-85
		AU-B-	3867985	22-08-85
		DE-A-	3560749	12-11-87
		-A-2U	4647570	03-03-87
		US-A-	4680294	14-07-87
EP-A-163855	11-12-85	JP-C-	1771486	30-06-93
		JP-B-	4060114	25-09-92
		JP-A-	60218386	01-11-85
		JP-C-	1872023	26-09-94
		JP-A-	61012682	21-01-86
		AU-B-	597772	07-06-90
		AU-B-	1018388	28-04-88
		AU-B-	571961	28-04-88
		AU-B-	4109785	17-10-85
		CA-A-	1262725	07-11-89
		DK-B-	169072	08-08-94
		0A-A-	7991	31-01-87
		US-A-	4774247	27-09-88
		US-A-	4812571	14-03-89
		US-A-	4678795	07-07-87
EP-A-398084	22-11-90	EP-A-	0606105	13-07-94
		JP-A-	3197460	28-08-91
		US-A-	5314897	24-05-94
		US-A-	5081132	14-01-92
		US-A-	5219869	15-06 - 93